

Hypolipémiants

B. Hansel, F. Cohen-Aubart, E. Bruckert

Les principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui bien connus. L'étude INTERHEART montre que parmi l'ensemble de ces facteurs de risque, le rapport apoB/apoA1, témoin des anomalies des lipides et/ou des lipoprotéines plasmatiques (HDL et LDL en particulier) est le plus important. Parallèlement, les arguments ne manquent pas pour établir une relation étroite entre le niveau de LDL-cholestérol (LDL-c) et les maladies (et la mortalité) cardiovasculaires. Les études d'intervention montrent sans appel que l'utilisation de molécules réduisant le LDL-c diminue le risque cardiovasculaire en prévention primaire ou secondaire. Le rôle du HDL-cholestérol (HDL-c) en tant que facteur de risque cardiovasculaire est établi mais le bénéfice clinique apporté par une augmentation du HDL-c reste à confirmer. L'hypertriglycéridémie est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire, mais le caractère indépendant de cette association est discuté. Ce chapitre a pour objectif de présenter les différents hypolipémiants actuellement disponibles ainsi que leurs indications selon les recommandations Française de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Les preuves scientifiques justifiant ces indications seront largement développées.

Mots clés : Statines ; Fibrates ; Résines échangeuses d'ions ; Ézétimibe ; Acide nicotinique ; Oméga 3

Plan

■ Statines

Les statines sont la classe d'hypolipémiant la plus souvent utilisée en raison du niveau de preuve de leur efficacité pour réduire les maladies (et la mortalité) cardiovasculaires.

Les molécules commercialisées en France, sont l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine [1, 2].

Effets biologiques des statines

Le bénéfice apporté par les statines est principalement attribué à un effet d'inhibition d'une enzyme-clé intervenant dans la synthèse du cholestérol : la 3-hydroxy-3-méthyl-glutarylcoenzyme A (HMG-coA) réductase (Fig. 1). La réduction de la synthèse du cholestérol au niveau hépatique déclenche la pénétration dans le noyau cellulaire d'une protéine (SREBPs) stimulant l'expression du gène du récepteur au LDL (LDLr). Le LDLr intervient dans le captage et la clairance hépatique des lipoprotéines riches en apoB et détermine ainsi le niveau circulant des LDL et de leurs précurseurs, les IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire) et VLDL (lipoprotéines de très basse densité). Par conséquent, l'efficacité des statines est limitée chez les patients homozygotes pour la mutation du LDLr (hypercholestérolémie familiale homozygote).

Effet sur le LDL-c

Le principal effet des statines sur les paramètres lipidiques est une diminution du LDL-c.

Toutes les statines administrées en une prise quotidienne réduisent le LDL-c, de façon dose dépendante. Les différentes molécules se distinguent toutefois par leur puissance d'action sur cette baisse du LDL-c. Une grande partie des données obtenues au cours des essais thérapeutiques avec les statines ont été synthétisées dans une méta-analyse [3] comparant l'effet des six statines disponibles (dont seules cinq le sont en France, la lovastatine n'y étant pas commercialisée). Dans ce travail, l'effet sur la baisse du LDL-c est dose dépendant et peut atteindre plus de 50 % avec la rosuvastatine 40 mg (Tableau 1) [4]. Schématiquement, les statines suivent la « règle du 5-7 » : le doublement de la dose est associé à une baisse supplémentaire de 5 à 7 % du LDL-c.

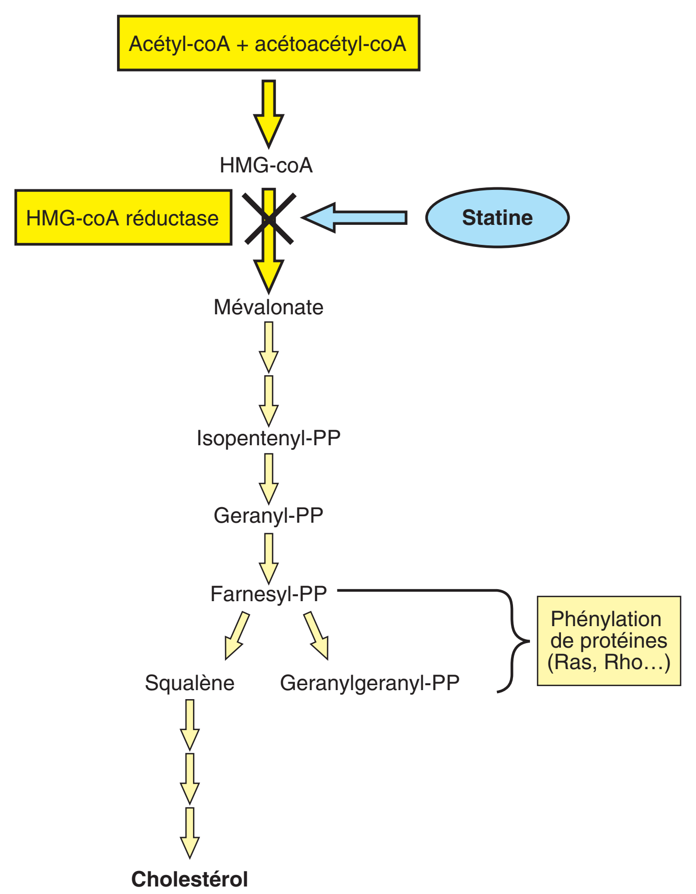


Figure 1. Effet des statines sur la voie de synthèse du mévalonate. Les statines inhibent l'action de l'HMG-coA réductase, diminuant ainsi la conversion de l'HMG-coA en mévalonate. Il s'ensuit une diminution de la synthèse du cholestérol mais aussi des autres dérivés du mévalonate dont les isoprénoïdes, farnesyl pyrophosphate, geranylpyrophosphate qui jouent un rôle important dans les modifications post-transcriptionnelles de petites protéines (Ras, Rho...).

Tableau 1.
Pourcentage de réduction du LDL-c plasmatique selon la statine utilisée et la dose journalière. Résultats d'une méta-analyse regroupant 164 études randomisées contre placebo [4].

Statine	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatine	- 31 %	- 37 %	- 43 %	- 49 %	- 55 %
Fluvastatine	- 10 %	- 15 %	- 21 %	- 27 %	- 33 %
lovastatine	-	- 21 %	- 29 %	- 37 %	- 45 %
Pravastatine	- 15 %	- 20 %	- 24 %	- 29 %	- 33 %
Rosuvastatine	- 38 %	- 43 %	- 48 %	- 53 %	- 58 %
Simvastatine	- 23 %	- 27 %	- 32 %	- 37 %	- 42 %

Effet sur les triglycérides plasmatiques

Toutes les statines réduisent les triglycérides plasmatiques. Cette action est en partie liée à l'augmentation de l'expression du LDLr en réponse à la chute de synthèse hépatique du cholestérol. De plus, la synthèse hépatique de l'apoB est réduite sous statine, diminuant ainsi celle des VLDL.

Sur un plan quantitatif, une étude récente [5] a permis de comparer (analyse post-hoc) chez des patients atteints de syndrome métabolique l'effet des différentes statines sur la triglycéridémie. Elle montre une efficacité maximale avec la rosuvastatine (jusqu'à -34 % avec la rosuvastatine 40 mg).

Effet sur le HDL-c

Les statines ont un effet limité mais significatif et favorable sur le HDL-c. L'intensité de cet effet dépend de la statine utilisée, de la dose administrée et varie de 3 % à 11 % chez des sujets atteints de syndrome métabolique [5]. Le mécanisme de cette élévation du HDL-c n'est pas bien connu. Il ferait intervenir un effet des isoprénoïdes sur la transcription et la phosphorylation du PPARα.

Effets pléiotropes des statines

Le mévalonate, produit de la réaction chimique faisant intervenir l'HMG-coA réductase, n'est pas uniquement le précurseur du cholestérol ; il est également celui d'autres composés dont les isoprénoïdes. L'inhibition de la synthèse de ces produits ainsi que d'autres mécanismes complètement indépendants de l'inhibition de l'HMG-coA réductase sont responsables des effets dits pléiotropes des statines qui par définition sont indépendants de la baisse de la cholestérolémie. Il s'agit d'effets antioxydants, antiapoptotiques, antithrombotiques ou anti-inflammatoires [6]. Ces effets sont parfaitement mis en évidence in vitro et ex vivo. Ils sont suggérés in vivo par l'existence d'effets musculaires indésirables du traitement par statine. En revanche, leur participation à l'effet bénéfique des statines n'est aujourd'hui pas démontrée [6].

Effet des statines sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire

L'effet des statines sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire a été étudié dans de nombreuses études et regroupé dans plusieurs méta-analyses. La plus récente d'entre elles comporte une population de plus de 90 000 patients randomisés dans 14 études [7]. En résumé, l'ensemble des études montre avec une remarquable cohérence que toutes les statines testées entraînent une diminution de 20 à 30 % des accidents vasculaires. Ces essais ont inclus un grand nombre de sujets et ont tous une méthodologie qui fait que ces résultats sont sans appel. Ces études ne montrent pas de différence entre les statines étudiées, et, de plus, révèlent que ces produits sont remarquablement bien tolérés.

Certaines études ont étudié l'effet des statines dans certaines situations particulières : hypertension artérielle, diabète de type 2, sujet âgé.

Statines et hypertension artérielle : ASCOT-LLA [8], ALLHAT [9]

L'étude ASCOT-LLA est un essai spécifiquement consacré à une population de sujets hypertendus ayant trois autres facteurs de risque mais dont le risque global est malgré tout modéré. L'un des objectifs de ce travail était d'étudier (outre l'effet d'un antihypertenseur) l'intérêt d'un traitement par 10 mg d'atorvastatine sur les événements cardiovasculaires. Cet essai a été interrompu de façon prématurée (durée médiane de suivi : 3,3 ans) en raison du bénéfice précoce obtenu sous statine : comparativement au placebo, l'atorvastatine diminuait la cholestérolémie totale de 0,43 g/l (- 33 %) à 3 ans et contribuait à réduire de 36 % l'incidence des événements coronaires fatals et des infarctus du myocarde non mortels. Cette étude apporte un argument en faveur du traitement par statine pour les sujets hypertendus en prévention primaire lorsqu'ils présentent d'autres facteurs de risque, même lorsque le LDL-c est peu élevé.

L'essai ALLHAT étudiait l'effet de la pravastatine chez des sujets hypertendus. Le résultat de ce travail est négatif (absence de bénéfice du traitement). Néanmoins, du fait de ses caractéristiques, essai en ouvert vis-à-vis de la statine, faible différence du LDL-c entre le groupe traité et le groupe témoin, ALLHAT ne remet pas en cause les résultats de ASCOT et donc l'intérêt des statines chez le sujet hypertendu ayant d'autres facteurs de risque associés.

Statines et diabète : CARDS [10]

Le diabète de type 2 et les maladies métaboliques qui l'accompagnent représentent un facteur de risque majeur d'athérosclérose. De plus, la survenue d'un accident cardiovasculaire chez un diabétique est un élément de mauvais pronostic, tant à court terme qu'à plus long terme. La question de l'intérêt d'un traitement par statine dans la population des diabétiques (dont le LDL-c n'est pas augmenté par rapport à celui de la population générale) est donc d'une grande importance. Un essai clinique récent, l'étude CARDS [10] apporte des réponses à cette interrogation et confirme les résultats suggestifs d'études antérieures. CARDS évaluait l'intérêt d'un traitement par 10 mg

d'atorvastatine chez les diabétiques en prévention primaire dont le LDL-c de base était inférieur à 1,6 g/l. Ces patients devaient avoir par ailleurs au moins l'un des facteurs de risque suivants : rétinopathie, micro- ou macroalbuminurie, tabagisme, hypertension artérielle. Ce travail conclut à un bénéfice du traitement par statine aboutissant à une baisse de 37 % de la survenue d'un premier événement vasculaire majeur. Une analyse par sous-groupes montre que le bénéfice est similaire, que le LDL-c de base soit supérieur ou inférieur à 1,20 g/l.

Statines et sujet âgé : HPS [10] et PROSPER [11]

Les questions relatives au bénéfice et aux risques liés au traitement par statine chez le sujet âgé trouvent des réponses dans deux essais récents : HPS [10] et PROSPER [11]. Jusqu'à la publication des résultats de ces travaux, seule l'étude a posteriori de sous-groupes permettait de supposer que les statines sont bénéfiques chez les sujet âgés à risque. HPS et PROSPER confirment ces hypothèses.

Il est maintenant parfaitement démontré que la pravastatine (PROSPER), la simvastatine (HPS) et la fluvastatine [12] abaissent le cholestérol plasmatique chez les patients âgés avec la même efficacité que dans les populations d'âge plus jeune. PROSPER était un essai en double aveugle incluant des sujets âgés de 70 à 82 ans dont la cholestérolémie était normale ou élevée. Cette étude fut le premier vaste essai incluant plus de femmes que d'hommes (52 % et 48 % respectivement). Les sujets étaient à risque cardiovasculaire, ayant soit un antécédent vasculaire, soit un facteur de risque supplémentaire (hypertension artérielle, diabète, tabagisme). L'impact de la pravastatine administrée pendant 3 ans sur la baisse du LDL-c était, comme attendu, caractérisée par un effet sur les lipides sanguins (LDL-c, -27 % sur l'ensemble de la cohorte). La tolérance musculaire et hépatique était satisfaisante malgré les coprescriptions fréquentes dans cette population. L'incidence du critère principal de jugement (critère composite tenant compte des décès coronaires, infarctus non mortels et accidents vasculaires cérébraux [AVC]) fut réduite de 15 % et celle des décès d'origine coronaire de 24 % sous pravastatine. Étudiée séparément, l'incidence des AVC n'était pas diminuée sous statine, contrastant avec la plupart des données concernant ce sujet. Enfin, il faut signaler dans cette étude l'augmentation des cas de nouveaux cancers sous pravastatine mais une méta-analyse compilant ces résultats avec ceux d'autres essais n'a pas confirmé cette donnée.

Effets indésirables des statines

Les effets secondaires classiques des statines sont dus à leur toxicité hépatique (pouvant mener à une cytolyse néanmoins jamais mortelle jusqu'à présent) et musculaire. Cette dernière se révèle de façon variable par des douleurs simples, par une élévation indolore des créatines phosphokinases (CPK), par une myopathie biologique et clinique, voire par une véritable rhabdomyolyse potentiellement mortelle. Une analyse des résultats de l'AERS (Adverse Event Reporting System) de la FDA (Food and Drug Administration) quantifie les complications musculaires graves imputables aux statines entre 0,3 et 13,5 accidents par million de prescriptions [13]. La toxicité musculaire des statines dépend des médicaments associés, mais également de l'existence d'une pathologie sous-jacente musculaire, rénale ou hépatique. De plus, elle est exacerbée par l'existence d'un diabète sucré, d'une hypothyroïdie, d'une chirurgie, d'un traumatisme, d'une consommation d'alcool excessive ou encore d'un exercice physique important. Enfin, les complications musculaires sont plus fréquentes chez le sujet âgé. Le mécanisme par lequel s'exerce cet effet toxique reste mal connu mais il est clairement dose-dépendant. Il est donc également majoré par l'administration concomitante de médicaments augmentant la concentration plasmatique de la statine. Par exemple, une étude rapporte une incidence de 0,15 % de myopathie avec la lovastatine en monothérapie. Cette incidence est franchement augmentée lorsque la lovastatine est associée à certains médicaments : niacine, 2 % ; gemfibrozil, 5 % ; ciclosporine et gemfibrozil, 28 %.

Certaines études, dont PROSPER [11], soulèvent l'hypothèse d'un risque de cancer plus important sous statine. D'autres essais dont HPS [10] ne retrouvent pas ce résultat. Une méta-analyse est également rassurante, ne montrant pas de relation entre l'emploi des statines et le risque de cancer [14]. Même si l'on doit garder à l'esprit que la population de PROSPER est particulière en raison de l'âge moyen élevé des participants, il reste probable que la relation entre cancer et traitement par statine n'est que le fruit du hasard.

Utilisation des statines

Indications thérapeutiques des statines

Ce sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie en complément d'un régime adapté et assidu. Les statines ne sont pas indiquées dans les hypertriglycéridémies isolées si le LDL-c est l'objectif. L'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont également indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes. En dehors de la rosuvastatine, disponible récemment et dont les études de morbimortalité sont en cours, toutes les statines ont démontré, lors d'essais contrôlés contre placebo en prévention secondaire ou primaire, sur un grand nombre de patients, une réduction significative de la morbimortalité coronaire et du risque d'AVC. Aujourd'hui, l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine sont indiquées en première intention dans la prévention des complications cardiovasculaires. La rosuvastatine est indiquée en seconde intention (efficacité insuffisante et/ou intolérance avec les autres statines).

Contre-indications des statines

Ce sont une hypersensibilité à l'un des constituants du médicament, une myopathie, une affection hépatique évolutive et/ou une élévation prolongée des transaminases, une insuffisance rénale sévère (pravastatine et fluvastatine). La grossesse constitue une contre-indication ou une non-indication à la prescription des statines qui sont, par ailleurs, déconseillées pendant l'allaitement.

La surveillance hépatique des statines comprend un contrôle périodique des transaminases qui doit être effectué la première année de traitement et à intervalles plus rapprochés en cas d'élévation de celles-ci. L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante des ASAT et/ou des ALAT, au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant de grandes quantités d'alcool.

Risque musculaire des statines

Il a fait l'objet d'une mise au point de l'AFSSAPS (juin 2002) dont les principales conclusions sont :

- il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale ;
- il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque suivantes : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire ;
- tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK ;
- à l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Interactions médicamenteuses des statines

Elles exposent à deux types de risque :

- une majoration du risque hémorragique, en cas d'association aux anticoagulants oraux ;
- une majoration du risque de rhabdomyolyse en cas d'association à d'autres médicaments (par diminution du métabolisme hépatique de la statine) ; l'association statine + fibrate est déconseillée et réservée à des indications de spécialistes, sous surveillance médicale étroite.

Fibrates

Les fibrates sont une classe thérapeutique apparue plusieurs années avant les statines. Leur indication est aujourd'hui assez réduite, compte tenu du fait qu'ils semblent moins efficaces que les statines dans la plupart des situations cliniques. Les fibrates commercialisés à ce jour, en France, sont le fénofibrate, le bézafibrate, le ciprofibrate et le gemfibrozil.

Effets biologiques des fibrates

Les fibrates diminuent la synthèse hépatique et augmentent le catabolisme des VLDL qui assurent le transport des triglycérides dans le plasma. Il semble que l'ensemble des actions pharmacodynamiques des fibrates soit médié par des récepteurs nucléaires apparentés aux récepteurs des hormones stéroïdes (données obtenues à partir d'études essentiellement réalisées avec le fénofibrate) [15]. Les fibrates permettent d'obtenir une baisse des concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL-c de 10 à 30 % et sont particulièrement efficaces sur la baisse de la concentration sanguine des triglycérides, de l'ordre de 40 à 50 %. Ils augmentent le HDL-c de 10 à 15 %.

Effet des fibrates sur la morbimortalité cardiovasculaire

Le bénéfice apporté par les fibrates pour réduire la morbimortalité cardiovasculaire est bien inférieur à celui des statines. Les résultats des études d'intervention publiées, relativement peu nombreuses, sont très variables. Ils sont positifs dans l'étude d'Helsinki [16] (Helsinki Heart Study) chez des patients en prévention primaire et dans l'étude VA-HIT [17] en prévention secondaire. Ces deux études testaient le gemfibrozil. En revanche, les résultats des études FIELD [18] avec le fénofibrate et de l'étude BIP [19] avec le bézafibrate sont négatives si l'on considère le critère principal de jugement. Dans ces deux derniers essais cliniques, des résultats positifs ont néanmoins été constatés dans certains sous-groupes. Dans l'étude BIP, une réduction des évènements cardiovasculaires (critère principal de jugement) était notée dans le sous-groupe des patients ayant une hypertriglycéridémie (> 200 mg/dl) [19] ainsi que dans la population des sujets ayant un syndrome métabolique [20].

Utilisation des fibrates

Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques des fibrates sont les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, en complément d'un régime adapté et assidu. Néanmoins, selon les recommandations françaises de l'AFSSAPS [2], l'emploi des fibrates est aujourd'hui assez restreint, essentiellement proposé en cas d'hypertriglycéridémie > 4 g/l ou d'hypertriglycéridémie associée à une hypoHDLémie. Les fibrates ne sont recommandées dans l'hypercholestérolémie qu'en seconde intention, les statines étant toujours le traitement de choix.

Contre-indications

Les contre-indications des fibrates sont l'insuffisance hépatique et rénale sévère. Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë. La prescription en période d'allaitement est déconseillée.

La tolérance de ces produits est satisfaisante. Une augmentation des transaminases peut être observée, surtout en début de traitement. Cette augmentation enzymatique ne doit entraîner l'arrêt du traitement qu'en cas de persistance ou de concentration triple de la norme. Cette augmentation des transaminases justifie un contrôle enzymatique périodique dans les 12 premiers mois du traitement. La stéatose hépatique peut s'accompagner d'une augmentation des gamma-GT, associée à l'hypertriglycéridémie, et des transaminases : ainsi, une élévation modérée des transaminases ne contre-indique pas l'utilisation de fibrates.

L'association des fibrates entre eux est contre-indiquée. L'association fibrate-statine doit être évitée sauf cas très particuliers, du fait du risque majoré d'effets indésirables musculaires. Une élévation des enzymes musculaires peut être observée et des accidents de rhabdomyolyse ont été rapportés surtout lors d'hypothyroïdie, d'utilisation de posologies importantes ou d'associations de plusieurs hypolipémiants.

L'association des fibrates aux anticoagulants oraux expose à un risque hémorragique qui doit être contrôlé par l'adaptation de la posologie des anticoagulants et par un contrôle plus fréquent de l'INR (International Normalized Ratio).

Résines échangeuses d'ions

Les résines échangeuses d'ions étaient largement utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Le développement des statines puis l'apparition de l'ézétimibe a significativement diminué l'utilisation de ces molécules. Deux résines sont sur le marché français, la colestyramine et le colestipol.

Effets biologiques des résines

En diminuant l'absorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol alimentaire, les résines échangeuses d'ions interrompent le cycle entérohépatique et entraînent une augmentation de la demande hépatique en cholestérol pour la synthèse des acides biliaires et par conséquent, stimulent les récepteurs hépatiques des LDL. La colestyramine diminue la concentration sanguine de cholestérol total ainsi que celle du LDL-c.

Effet des résines sur la morbimortalité

Une étude clinique contrôlée versus placebo menée en prévention primaire a permis d'obtenir avec la colestyramine une réduction significative de la morbimortalité coronaire, mais sans réduction de la mortalité totale [21].

Utilisation de la colestyramine

L'indication thérapeutique de la colestyramine est l'hypercholestérolémie essentielle. Elle ne doit pas être prescrite dans les hypertriglycéridémies endogènes et ne doit être prescrite qu'avec prudence en cas d'élévations combinées du cholestérol et des triglycérides, la colestyramine étant susceptible d'aggraver l'hypertriglycéridémie. On conseille d'administrer la colestyramine à distance des autres médicaments. La colestyramine provoque assez fréquemment des effets indésirables digestifs, mais sans gravité, en particulier une constipation. Elle doit être administrée en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas) pour éviter des défauts d'absorption de vitamines liposolubles ou de médicaments pris au moment du repas.

Les contre-indications de la colestyramine sont la constipation sévère et l'insuffisance hépatique, en particulier en cas d'obstruction complète des voies biliaires. Elle expose à des interactions médicamenteuses en cas d'association aux anticoagulants oraux, aux digitaliques, aux hormones thyroïdiennes. L'association à l'acide ursodésoxycholique et à l'acide chénodésoxycholique est à éviter.

Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : l'ézétimibe

L'ézétimibe est le premier représentant d'une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés [22]. Son mécanisme d'action est donc différent de celui des autres classes d'agents hypolipémiants.

Effet biologique de l'ézétimibe

L'ezetimibe agit via le transporteur intestinal du cholestérol et des sphingolipides nommé NPC1L1. Les souris déficientes en cette protéine n'absorbent le cholestérol que de façon marginale et l'ézétimibe est inefficace chez elles [23]. NPC1L1 est présent sur les cellules apicales des villosités de l'intestin grêle. La

réduction du cholestérol absorbé entraîne une diminution du cholestérol disponible et donc augmentation au niveau des hépatocytes de l'expression du récepteur des LDL. L'augmentation de la clairance des LDL serait le second mécanisme participant à la baisse du cholestérol plasmatique.

Dans l'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe réduit, comparativement au placebo, le cholestérol total (13 %), le LDL-cholestérol (19 %), la concentration d'Apo B (14 %). Il agit de façon plus modérée sur les autres paramètres lipidiques : HDL-c (+ 3 %) et triglycérides (- 8 %). L'effet de l'ézétimibe est additif à celui des statines. En pratique, l'association ézétimibe 10 mg + statine à la dose de départ entraîne une baisse du LDL-c équivalente à la baisse provoquée par la dose maximale de statine. L'ézétimibe est par conséquent particulièrement utile en monothérapie chez les patients intolérants aux statines ou en bithérapie dans les hypercholestérolémies insuffisamment contrôlées par la dose maximale tolérée d'une statine. Les effets secondaires de l'ézétimibe sont relativement rares. Des complications musculaires semblables à celles des statines ont été constatées mais elles semblent moins fréquentes qu'avec les statines. Une élévation des transaminases est également possible mais aucun cas d'hépatite mortelle n'a jusqu'à présent été décrit avec l'ézétimibe.

Effet de l'ézétimibe sur la morbimortalité

Il n'y a pas aujourd'hui d'étude évaluant l'effet de l'ézétimibe sur la morbimortalité cardiovasculaire. Un effet bénéfique est supposé en extrapolant la réduction des évènements cardiovasculaires constatée dans la plupart des études où le niveau de LDL-c est abaissé.

Utilisation de l'ézétimibe

L'ézétimibe est indiqué :
- dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale) ;
- en association à une statine, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. Une formulation (Inegy®) apportant en un seul comprimé 10 mg l'ézétimibe et la statine (simvastatine à différente dose) est commercialisée ;
- en monothérapie, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients pour qui un traitement par statine n'est pas approprié ou mal toléré ;
- dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote : en association à une statine comme traitement adjuvant au régime ;
- dans la sitostérolémie homozygote comme traitement adjuvant au régime.

Les modalités de surveillance et les précautions d'emploi d'un traitement par l'ézétimibe sont identiques à celles des statines.

Acide nicotinique

L'acide nicotinique est un médicament ancien mais dont l'utilisation était limitée en raison de la fréquence des effets secondaires. Le développement récent d'une forme à libération prolongée a permis d'améliorer significativement sa tolérance. L'acide nicotinique est à nouveau commercialisé en France sous cette forme depuis 2006.

Effet biologique de l'acide nicotinique

L'acide nicotinique est une vitamine hydrosoluble du complexe B. C'est la molécule actuellement disponible la plus efficace pour augmenter le HDL cholestérol [24]. Ses mécanismes d'action sont encore mal compris.

À la dose d'environ 2 g/j, l'acide nicotinique induit une augmentation du HDL cholestérol d'environ 22 %, une réduction du LDL-c de 10 % et une diminution des triglycérides de l'ordre de 20 % [25]. L'acide nicotinique est la seule molécule hypolipémiante qui diminue la Lp(a). Les principaux effets secondaires sont les flushs, sans gravité mais parfois gênants et une augmentation des transaminases, ce qui justifie leur évaluation avant et au cours du traitement. Certaines études ont fait état d'une augmentation de la glycémie chez le diabétique [26]. Cette augmentation est en fait modérée et inconstante et facile à rééquilibrer. De plus, une étude post-hoc du « Coronary Drug Project » montre que les diabétiques ont une diminution du risque vasculaire aussi marquée que les non-diabétiques [27].



Effet de l'acide nicotinique sur la morbimortalité

Un effet bénéfique de l'acide nicotinique sur la morbimortalité est suggéré mais non démontré par des études cliniques qui n'ont pas la rigueur méthodologique permettant de conclure formellement.

Utilisation de l'acide nicotinique

L'acide nicotinique à libération prolongée est indiqué dans le traitement des dyslipidémies, en particulier :
- chez les patients ayant des taux élevés de LDL-c et de triglycérides, et de faibles taux de HDL-c ;
- chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire isolée.

Il est utilisé chez ces patients en association avec une statine lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par la statine en monothérapie n'est pas suffisant. Il est également indiqué en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux statines.

La prescription de l'acide nicotinique se fait à dose progressive pour réduire le risque de flushs. De plus une information sur le risque de flush et en parallèle une information sur le caractère bénin de cet effet adverse doit être donnée au patient. Il ne s'agit pas d'une allergie et il n'y a pas de risque identifié à ce phénomène vasomoteur. Sans cette information essentielle les patients risquent d'interrompre très rapidement le traitement. Enfin la prescription d'aspirine avant le traitement a aussi un effet très significatif de réduction de cet effet. Ceci s'explique par le mécanisme par lequel l'acide nicotinique favorise les flushs. Cet effet est médié par le récepteur à l'acide nicotinique récemment identifié et la production par des cellules immunitaires de prostaglandines (PGD_2 et PGE_2 mais pas PGI_2) [28].

Gélules d'huile de poissons (oméga 3)

À fortes doses, les huiles de poisson diminuent la synthèse hépatique des triglycérides et sont donc hypotriglycéridémiantes. Elles ont par ailleurs de multiples points d'impact, en particulier sur l'hémostase et les troubles du rythme cardiaque. L'étude GISSI [29], randomisée mais en ouvert a montré que la prise de 1 gélule/j d'une mixture d'huiles de poissons à forte dose (Omacor®) réduit le risque cardiovasculaire de 15 à 45 % selon le critère de jugement retenu. Ce médicament (dont l'effet hypolipémiant est limité à une baisse modérée des triglycérides) est indiqué dans deux situations :
- en cas d'hypertriglycéridémie ;
- en postinfarctus, en association aux traitements habituels de la prévention secondaire. Seule cette indication fait l'objet d'un remboursement.

Conclusion

Les hypolipémiants sont des médicaments dont l'utilité est aujourd'hui démontrée en prévention cardiovasculaire. Alors que le niveau de preuve est absolu pour les statines, des études complémentaires sont en cours pour conforter l'intérêt des fibrates, de l'ézétimibe et de l'acide nicotinique dans certaines situations cliniques. Parallèlement, de nouveaux traitements agissant spécifiquement sur le HDL-c sont en développement. Si l'intérêt de ces médicaments se confirme, ils pourraient ouvrir une nouvelle ère dans l'histoire de la prévention cardiovasculaire.